

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

P o t r d i l o

C e r t i f i c a t e

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Datum prijave (*Application Date*):

24.12.2002 (24.dec.2002)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200200318

(54) Naziv (*Title*):

Plavajoča farmacevtska oblika s prirejenim sproščanjem zdravilne učinkovine

Ljubljana, 21.11.2003

Janez Kukec-Mezek
svetovalec Vlade



ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje :

Lek d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana

tel.: 580 23 70
faks: 568 21 23

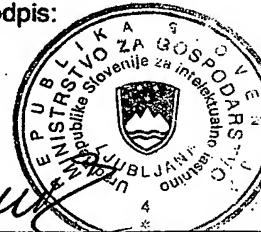
šifra: MD/

Potrdil prejemu prijav
(izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 24.12.2002

Številka prijave: P-200200318

Žig urada in podpis:

2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana

3. Zastopnik:

Registerska številka:

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Kerč Janez, Trebinjska 7, 1000 Ljubljana

5. Naziv izuma:

Plavajoča farmacevtska oblika s priejenim sproščanjem zdravilne učinkovine

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:

prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
 predhodna objava patenta po preteku ____ mesecev
 prijava je izločena iz prijave številka:

8. Izjava:

izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

opis izuma, ki ima 21 strani 2x
 patentni zahtevek (zahtevid), ki ima(jo) 4 strani; število zahtevkov: 33 2x
 skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: ____
 povzetek 2x
 potrdilo o plačilu prijavne pristojbine
 potrdilo o deponiraju bioškega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati
 pooblastilo zastopniku
 generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: ____
 potrdilo o razstavni prednostni pravici
 podatak o drugih prijaviteljih
 podatak o drugih izumiteljih
 prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokisl in opisu
 prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki

REPUBLICA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Prejeto dne:	<u>24-12-2002</u>
Osebna oddaja:	<input type="checkbox"/>
Potpis:	Oddano pripravljeno dne:
<u>Alenka Košak</u>	<u>46</u>
E-mail:	Postna številka:

Lek d.d.
Alenka Košak



Lek farmacevtska družba d.d.

Plavajoča farmacevtska oblika s prirejenim sproščanjem zdravilne učinkovine

Področje tehnike

Izum spada v področje farmacevtske tehnologije in se nanaša na nove farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem zdravilne učinkovine v obliki plavajoče kapsule.

Stanje tehnike

V literaturi so opisani številni dostavni sistemi, izdelani po različnih tehnikah, ki omogočajo, da se farmacevtska oblika daljši čas zadržuje v želodcu in zagotavlja kontrolirano sproščanje zdravilne učinkovine v želodcu in/ali zgornjem delu gastrointestinalnega trakta. Ena od možnosti so tudi plavajoče farmacevtske oblike. Take oblike imajo običajno gostoto nižjo od gostote želodčne vsebine. Plavanje lahko omogoči plin, ki se sprošča ob stiku z vodo, hidrogel, ki nastane ob stiku oblike z želodčno vsebino (hidrodinamsko uravnotežen plavajoč sistem) ali jedro z nizko gostoto, na katerega je nanešena učinkovina.

US patent št. 4140755, 4167558 in 4424235 opisujejo farmacevtske oblike s kontroliranim sproščanjem učinkovine, ki prosto plavajo v želodcu toliko časa, da se sprosti večina zdravilne učinkovine. Osnova je hidrodinamsko uravnotežen sistem.

V US 4126672 so opisane plavajoče kapsule z uravnavanim sproščanjem učinkovine, ki vsebujejo hidrodinamsko uravnoteženo homogeno zmes ene ali več

učinkovin in vsaj ene hidrofilne koloidne snovi, ki v stiku z vodo tvori gel. Prednostno se kot hidrokoloidna snov uporablja hidroksipropilmetylceluloza.

V US 5198229 so opisane komplikirane plavajoče kapsule, ki so sestavljene iz dela, v katerem je učinkovina, dela v katerem je zrak ali nek drug plin, ki omogoča plavanje, ter dveh ločenih delov v katerih je inerten material, ki nabrekne, ko pride v stik s tekočino.

Opis izuma

Izum se nanaša na plavajočo farmacevtsko obliko s pritejenim sproščanjem učinkovine, v obliki kapsule, ki jo sestavljajo obloženo telo kapsule, obložena ali neobložena kapica, granulat, ki vsebuje zdravilno učinkovino ter vsaj ena tableta. Bistvo izuma je v kombinaciji oblog na telesu in kapici ter sestave granulata in tablete, kar omogoči, da kapsula določen čas po zaužitju plava v želodčnem soku in kontrolirano sprošča učinkovino iz granulata in tablete v kapsuli. Taka plavajoča kapsula je relativno enostaven dostavni sistem, ki ga lahko izdelamo z običajnimi tehnikami postopki in običajno tehniko opremo.

Obloga kapsule zaradi netopnosti ali slabe topnosti v vodnem mediju določen čas prepreči vdor vode v kapsulo in zaradi ujetega zraka med granulatom v kapsuli omogoča plavanje kapsule. Običajno se najprej raztopi kapica kapsule, tableta pa zadrži granulat v telesu kapsule. V tem času se učinkovina sprošča le iz tablete. Po določenem času pride do razpokanja oblage in stene kapsule, kar povzroči začetek sproščanja zdravilne učinkovine iz granulata in tablete. Začetek sproščanja se uravnava s sestavo in debelino oblage. Če je kapica neobložena, se sproščanje učinkovine začne, ko se kapica raztopi. Ko se začne proces sproščanja učinkovine, lahko kapsula še vedno plava ali po določenem času lebdi

v mediju ali pa lahko tudi potone in razpade, pri čemer vsebina kapsule počasi razpade na osnovne delce.

Granulat in tableta vsebujejo zdravilno učinkovino. Tableta ima funkcijo zadrževanja/fiksiranja granulata v kapsuli v času izdelave kapsule in zaužitja kapsule, od njene sestave je odvisna tudi hitrost sproščanja učinkovine. V prisotnosti vode tableta in granulat tvorita hidrogel in zadržano sproščata učinkovino ali pa je sproščanje kontrolirano z erozijo lipofilnega matriksa. V kapsuli lahko uporabimo eno, dve ali več tablet.

Farmacevtska oblika, ki je predmet izuma, je široko uporabna za doziranje zdravilnih učinkovin, ki imajo imajo absorpcijsko okno v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta, to je v želodcu, duodenumu in jejunumu. Take učinkovine so npr. nekatere terapevtske nukleinske kisline ali aminokisline ter njihovi derivati, peptidomimetične učinkovine, antiulkusna sredstva, nekateri analgetiki, antipsihotiki, antidepresivi, antiepileptiki, citostatiki, antimigreniki, protivirusne učinkovine, antibiotiki, antinflamatorne učinkovine, sedativi, antidiabetiki, antihistaminiki, terapevtski ioni, vitamini, bronhodilatorji, antihipertenzivi, diuretiki, hipolipemiki, učinkovine za zdravljenje debelosti.

Primerne učinkovine so npr. karbidopa, levodopa, metildopa, verapamil, propranolol, karvediol, atenolol, albuterol, pirbuterol, nifedipin, nimodipin, nikardipin, amlodipin, prazosin, guanabenz, alopurinol, metoprolol, oksprenolol, baklofen, alopurinol, sumatriptan, benazepril, enalapril, lisinopril, kaptopril, kvinapril, moksipril, indolapril, olindapril, retinapril, spirapril, cilazapril, perindopril, ramipril, zofenopril, fozinopril, nitrofurantoin, aciklovir, valaciclovir, AZT, inozin, didanozin, pranobeks, tribavirin, vidarabin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, lovastatin, selegilin, midazolam, litijev karbonat ali citrat, cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin, bifentidin, nifentidin, roksatidin, omeprazol, lanzoprazol, pentoprazol, antacidi kot so magnezijev karbonat, aluminijev hidroksid, magnezijev

oksid, sukralfat, karbenoloksalon, misoprostol, pirenzepin, telenzepin, bizmutove soli, ciprofloksacin, klaritromicin, amoksicilin, cefaleksin, in podobni, askorbinska kislina, folna kislina, vitamin E, furosemid, topiramid, hidroklorotiazid, orlistat.

Uporabljajo se lahko tudi njihove farmacevtsko sprejemljive soli, estri, čiste izomere.

Doza zdravilne učinkovine je odvisna od posamezne učinkovine. Oblika, ki je predmet izuma, je primerna tudi za zdravila, kjer je doza učinkovine visoka.

Telo in kapica kapsule sta v osnovi iz polimernega materiala kot so npr. hidroksipropilmetylceluloza, želatina in škrob. Prednostne so kapsule iz hidroksipropilmetylceluloze. Kapsule so lahko obložene v celoti, lahko pa je obloženo samo telo kapsule. Telo in kapica sta lahko obložena z enako ali različno oblogo. Če sta oblogi različni, se mora obloga na kapici raztopiti prej kot obloga na telesu kapsule. Obloga telesa je lahko netopna v kislem, slabo topna v kislem, slabo topna neodvisno od pH ali netopna neodvisno od pH. Če je obloga telesa povsem netopna, mora biti kapica topna, da pride do sproščanja učinkovine na odprttem delu telesa kapsule. Če je obloga telesa delno topna, je kapica lahko neobložena, obložena z enako oblogo kot telo kapsule ali obložena z oblogo, ki je bolj topna kot obloga telesa kapsule. Začetek sproščanja zdravilne učinkovine je odvisen od sestave in debeline oblage.

Za oblage, ki so netopne v kislem, se uporabljajo polimeri kot so celulozni acetatftalat, celulozni acetatmelitat, celulozni acetatsukcinat, hidroksipropilmetylcelulozni ftalat, hidroksipropilmetylcelulozni acetatsukcinat, karboksimetiletilelulozni eter, polivinilacetatftalat, poliester kopolimera stirena in maleinske kisline, poliester kopolimera vinilnega etra in maleinske kisline, kopolimer vinilacetata in krotonske kisline, kopolimeri metakrilne kisline in

etilakrilata, kopolimeri metakrilne kislina in metakrilata npr. Eudragit L100, Eudragit L100-55, Eudragit L30D-55, Eudragit S100, ali njihove kombinacije.

Obloge, ki so netopne, ne glede na pH, lahko vsebujejo etilcelulozo, kopolimere metakrilata/trimetilamonioetilmetakrilata (npr. Eudragit RL PO, Eudragit RL 100, Eudragit RL30D, Eudragit RS PO, Eudragit RS 100, Eudragit RS30D ali njihove kombinacije), nevtralni polimer metakrilata (npr. Eudragit NE 30 D, Eudragit NE 40 D) ali njihove kombinacije.

Za slabo topne obloge se lahko uporabljajo kombinacije zgoraj navedenih netopnih polimerov s topnimi polimeri, kot so npr. kombinacije etilceluloze in hidroksipropilmetylceluloze, hidroksipropilmetylceluloze, hidroksietilceluloze, metilmethylceluloze ali polivinilpirolidona, kombinacija kopolimerov metakrilata/trimetilamonioetilmetakrilata (npr. Eudragit RL PO, Eudragit RL 100, Eudragit RL30D, Eudragit RS PO, Eudragit RS 100, Eudragit RS30D ali njihove kombinacije) in hidroksipropilmetylceluloze, hidroksipropilmetylceluloze, hidroksietilceluloze ali metilmethylceluloze, kombinacija nevtralnega polimera metakrilata (npr. Eudragit NE 30 D, Eudragit NE 40 D) in hidroksipropilmetylceluloze, hidroksipropilmetylceluloze, hidroksietilceluloze, metilmethylceluloze ali polivinilpirolidona.

Obloge lahko vsebujejo tudi druge pomožne snovi, ki se običajno uporabljajo v oblogah, kot so polnila, npr. smukec, lakteza, polisaharidi in drugi, mehčala, npr. dibutilsebacat, trietylcitrat, polietilenglikol, adipinska kislina, kokosovo olje, oleinska kislina, idr., barvila npr. titanov dioksid, laki, pigmenti in drugi, antioksidanti in druge pomožne snovi. Obloga lahko vsebuje tudi bioadhezivne polimere.

Posebej primerni oblogi sta Acryl-EzeTM (proizvajalec Colorcon) in kombinacija Surelease[®] (proizvajalec Colorcon) ter hidroksipropilmetylceluloze v razmerju 70:30 ali 60:40.

Acryl-EzeTM vsebuje kopolimer metakrilne kislina in metakrilata Eudragit L100-55. Surelease[®] vsebuje etilcelulozo kot polimer.

Pred nanosom funkcionalne obloge lahko kapsulo ali dele kapsule obložimo z disperzijo (raztopino ali suspenzijo) hidrofilnega polimera npr. hidroksipropilmetylceluloze, hidroksipropilceluloze, hidroksietilceluloze.

Obloge nanesemo po postopkih, ki so v farmacevtski tehnologiji običajni za oblaganje kapsul. Disperzija za oblaganje je lahko raztopina ali suspenzija polimerov ter drugih pomožnih snovi. Topilo za pripravo disperzije za oblaganje je lahko voda, etanol, metanol, propan-2-ol, aceton, etilacetat, ocetna kislina, glikoli, diklorometan, dimetilformamid, dimetilsulfoksid, kloroform, toluen, metilen klorid, benzen, etoksietil acetat, etilen glikol monoacetat, etil laktat, monoethyl acetat, metiletil keton ter njihove kombinacije.

Kapsule ali njene dele lahko oblagamo prazne (pred polnjenjem) ali pa oblagamo že napolnjene kapsule z granulatom in tabletami.

Izum vključuje tudi plavajoče kapsule, pri katerih je telo kapsule neobloženo.

Granulat vsebuje zdravilno učinkovino in vsaj eno hidrofilno ali lipofilno snov, ki nadzoruje sproščanje. Uporablajo se polimerne ali nepolimerne snovi. Primerne polimerne snovi so hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, metilceluloza, etilceluloza, hidroksietilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, celulozni acetat ftalat, polivinil acetat ftalat, hidroksimetilcelulozni ftalat, polivinilalkohol, polivinilpirolidon, metilhidroksietilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, polimeri in kopolimeri akrilne in metakrilne kislina, kopolimeri etilakrilata in metilakrilata, maltodekstrin, guma ksantan, guar guma, guma akacie, alginska kislina in natrijev alginat. Nepolimerne snovi so lahko vosek karnauba, cetilni alkohol, hidrogenirano rastlinsko olje, hidrogenirano

ricinovo olje, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, zmes mono-, di- in triglyceridov in drugi.

Prednost se uporablajo hidroksipropilmetylceluloza, metilceluloza in etilceluloza.

Granulat vsebuje tudi druge pomožne snovi kot različna polnila, veziva, razgrajevala, drsila in maziva. Kot polnila se lahko uporablajo mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, lakoza, škrob, preželatiniran škrob, saharoza, glukoza, manitol, sorbitol, kalcijev fosfat, kalcijev hidrogen fosfat, aluminijev silikat, natrijev klorid, kalijev klorid, kalcijev karbonat, kalcijev sulfat, dekstrati, dekstrin, maltodekstrin, glicerol palmitostearat, hidrogenirano rastlinsko olje, kaolin, magnezijev karbonat, magnezijev oksid, polimetakrilati, smukec, idr., prednostno mikrokristalna celuloza in lakoza. Primerna veziva so lahko škrob, preželatiniran škrob, želatina, natrijeva karboksimetilceluloza, polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, akacia, karbomer, dekstrin, etilceluloza, guar guma, hidrogenirano rastlinsko olje, metilceluloza, hidroksietilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, glukozni sirup, magnezijev aluminijev silikat, maltodekstrin, polimetakrilati, zein, prednostno hidroksipropilmetylceluloza, hidroksipropilmetylceluloza in polivinilpirolidon. Kot razgrajevala se lahko uporablajo škrob, preželatiniran škrob, natrijev škrob glikolat, natrijeva karboksimetilceluloza, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza, kalcijeva karboksimetilceluloza, metilceluloza, mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, kalijev polakrilin, premereženi polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, koloidni silicijev dioksid, guar guma, magnezijev aluminijev silikat, idr., prednostno natrijev škrob glikolat, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza in premereženi polivinilpirolidon. Kot drsila se lahko uporablajo magnezijev stearat, kalcijev stearat, aluminijev stearat, stearinska kislina, palmitinska kislina, cetanol, stearol, polietilenglikoli različnih molskih mas, magnezijev trisilikat, kalcijev fosfat, koloidni silicijev dioksid, smukec, uprašena celuloza, škrob, idr., prednostno koloidni silicijev dioksid. Kot maziva so primerni stearinska kislina, kalcijev, magnezijev, cinkov ali aluminijev stearat, silikonizirani smukec, glicerol monostearat, glicerol

palmitostearat, hidrogenirano ricinovo olje, hidrogenirano rastlinsko olje, mineralno olje, lahko mineralno olje, polietilenglikol, natrijev benzoat, natrijev laurilsulfat, natrijev stearilfumarat, smukec, idr. Prednostna maziva so kalcijev ali magnezijev stearat ter stearinska kislina.

Granulat pripravimo po postopkih, ki se v farmacevtiki običajno uporabljajo za pripravo granulatov, npr. enostavno mešanje prahov (direktna zmes) ter suho ali vlažno granuliranje.

Tableta vsebuje eno ali več zdravilnih učinkovin. Učinkovine v tabletih so lahko enake kot v granulatu, lahko pa so različne. Sestava tablete je lahko kvalitativno in procentualno enaka ali različna kot granulat. Opcijsko je lahko tableta pripravljena samo iz pomožnih snovi, brez zdravilne učinkovine.

Plavajoča kapsula, ki je predmet izuma, lahko vsebuje eno ali več tablet. Te so lahko po sestavi enake ali različne. Lahko kombiniramo tablete z zdravilno učinkovino s tabletami, ki te ne vsebujejo, tablete s sestavo, ki je enaka ali različna od sestave granulata, tablete, ki vsebujejo različne zdravilne učinkovine.

Tableta vsebuje vsaj eno hidrofilno ali lipofilno snov, ki nadzoruje sprošanje. Za ta namen lahko uporabimo polimerne ali nepolimerne snovi. Izmed polimernih snovi se lahko uporablja hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, metilceluloza, etilceluloza, hidroksietilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, celulozni acetat ftalat, polivinil acetat ftalat, hidroksimetilcelulozni ftalat, polivinilalkohol, polivinilpirolidon, metilhidroksietilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, polimeri in kopolimeri akrilne in metakrilne kisline, kopolimeri etilakrilata in metilakrilata, maltodekstrin, guma ksantan, guar guma, guma akacije, alginska kislina in natrijev alginat. Nepolimerne snovi so lahko vosek karnauba, cetilni alkohol, hidrogenirano rastlinsko olje, hidrogenirano

ricinovo olje, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat zmes mono-, di- in triglyceridov in drugi.

Prednost se uporablajo hidroksipropilmetylceluloza, hidroksipropilceluloza, metilceluloza in etilceluloza.

Tableta vsebuje tudi pomožne snovi kot so npr. polnila, veziva, razgrajevala, površinsko aktivne snovi, drsila in maziva. Kot polnila se lahko uporablajo mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, lakoza, škrob, preželatiniran škrob, saharoza, glukoza, manitol, sorbitol, kalcijev fosfat, kalcijev hidrogen fosfat, aluminijev silikat, natrijev klorid, kalijev klorid, kalcijev karbonat, kalcijev sulfat, dekstrati, dekstrin, maltodekstrin, glicerol palmitostearat, hidrogenirano rastlinsko olje, kaolin, magnezijev karbonat, magnezijev oksid, polimetakrilati, smukec, idr., prednostno mikrokristalna celuloza in lakoza. Primerna veziva so lahko škrob, preželatiniran škrob, želatina, natrijeva karboksimetilceluloza, polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, akacia, karbomer, dekstrin, etilceluloza, guar guma, hidrogenirano rastlinsko olje, metilceluloza, hidroksietilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, glukozni sirup, magnezijev aluminijev silikat, maltodekstrin, polimetakrilati, zein, prednostno hidroksipropilmetylceluloza, hidroksipropilmetylceluloza in polivinilpirolidon. Kot razgrajevala se lahko uporablajo škrob, preželatiniran škrob, natrijev škrob glikolat, natrijeva karboksimetilceluloza, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza, kalcijeva karboksimetilceluloza, metilceluloza, mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, kalijev polakrilin, premereženi polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, koloidni silicijev dioksid, guar guma, magnezijev aluminijev silikat, idr., prednostno natrijev škrob glikolat, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza in premereženi polivinilpirolidon. Kot drsila se lahko uporablajo magnezijev stearat, kalcijev stearat, aluminijev stearat, stearinska kislina, palmitinska kislina, cetanol, stearol, polietilenglikoli različnih molskih mas, magnezijev trisilikat, kalcijev fosfat, koloidni silicijev dioksid, smukec, uprašena celuloza, škrob, idr, prednostno koloidni silicijev dioksid. Kot maziva so

primerni stearinska kislina, kalcijev, magnezijev, cinkov ali aluminijev stearat, silikonizirani smukec, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, hidrogenirano ricinovo olje, hidrogenirano rastlinsko olje, mineralno olje, lahko mineralno olje, polietilenglikol, natrijev benzoat, natrijev laurilsulfat, natrijev stearulfumarat, smukec, idr. Prednostna maziva so kalcijev ali magnezijev stearat ter stearinska kislina.

Tablete pripravimo po postopkih, ki so poznani v farmacevtski tehnologiji, to je z direktnim tabletiranjem zmesi prahov ali tabletiranjem granulata, ki ga pripravimo z vlažnim ali suhim granuliranjem.

Izum pojasnjujejo in nikakor ne omejujejo naslednji izvedbeni primeri:

Izvedbeni primeri:

Primer 1:

granulat:	
Učinkovina	95,0 mg
Methocel K100MP	4,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	350 mg
tableta:	
Učinkovina	95,0 mg
Methocel K100MP	4,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	215 mg
Skupaj masa dve tabletki	430 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule:	3,478 mg/cm²
Acryl-Eze	
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletke z maso 215 mg.

Acryl-eze smo suspendirali v vodi ob stalnem mešanju 30 minut, da smo dobili 20% suspenzijo in presejali skozi sito 0,250 mm. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezен nanos oblage.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in dve tabletki in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 500/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,1 M HCl; kapsula plava 24 ur

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 6 ur

Primer 2:

Granulat:	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K4MP	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	410 mg
tableta	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K4MP	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	278 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: Acryl-Eze	3,478 mg/cm²
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletke z maso 278 mg.

Acryl-eze smo suspendirali v vodi ob stalnem mešanju 30 minut, da smo dobili 20% suspenzijo in presejali skozi sito 0,250 mm. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezni nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50 o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,1 M HCl; kapsula plava 24 ur

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 6 ur

medij: fosfatni pufer pH 4,5; plava 24 ur

Primer 3:

Granulat:	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	420 mg
tableta :	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	322 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: Acryl-Eze	8,448 mg/cm ²
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletke z maso 322 mg.

Acryl-eze smo suspendirali v vodi ob stačnem mešanju 30 minut, da smo dobili 20% suspenzijo in presejali skozi sito 0,250 mm. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezni nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 500/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,1 M HCl; kapsula plava 2 uri, lebdi 6 ur

medij: citratni pufer pH 4,5; kapsula plava 1,5 ure, lebdi 4ure

Primer 4:

granulat	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100MP	4,5 mg
Eudragit L100	4,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	460 mg
tableta	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	300 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: Acryl-Eze	8,448 mg/cm ²
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel K100LV in magnezijev stearat smo homogeno zmešali in tabletirali v tabletke z maso 300 mg.

Učinkovino, Methocel K100MP, Eudragit in magnezijev stearat smo zmešali, da smo dobili homogeno zmes.

Acryl-eze smo suspendirali v vodi ob stalnem mešanju 30 minut, da smo dobili 20% suspenzijo in presejali skozi sito 0,250 mm. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezen nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili zmes in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,1 M HCl; kapsula plava 24 ur

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 24 ur

Primer 5:

granulat	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100MP	4,5 mg
HPMCP HP 50	4,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	460 mg
tableta	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	300 mg
kapsula: HPMC vel. 00	

obloga telesa kapsule: Acryl-Eze	8,448 mg/cm ²
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel K100LV in magnezijev stearat smo homogeno zmešali in tabletirali v tabletke z maso 300 mg.

Učinkovino, Methocel K100MP, HPMC HP 50 in magnezijev stearat smo zmešali, da smo dobili homogeno zmes.

Acryl-eze smo suspendirali v vodi ob stalnem mešanju 30 minut, da smo dobili 20% suspenzijo in presejali skozi sito 0,250 mm. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezni nanos oblage.

V obložena telesa kapsul smo napolnili zmes in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 500/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,1 M HCl; kapsula plava 24 ur

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 24 ur

Primer 6:

granulat	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	4,5 mg
Avicel PH102	4,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	440 mg
tableta	
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg

BEST AVAILABLE COPY

Skupaj masa tabletke	300 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: Surelease:HPMC E6 70:30	6,879 mg/cm ²
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel K100LV in magnezijev stearat smo homogeno zmešali in tabletirali v tabletke z maso 300 mg.

Učinkovino, Methocel K100LV, Avicel in magnezijev stearat smo zmešali, da smo dobili homogeno zmes.

HPMC E6 smo raztopljal v vodi 45 minut in Surelease suspendirali v raztopini HPMC ob stalnem mešanju 10 minut, da smo dobili 10% suspenzijo. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 40 °C, da smo dobili ustrezni nanos obloge.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 500/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 4 ure

medij: citratni pufer pH 4,5; kapsula plava 4,5 ure, lebdi 6 ur

medij: fosfatni pufer pH 4,5; kapsula plava 4 ure

Primer 7:

granulat	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg

Skupaj masa granulata tableta	420 mg
Učinkovina	90,0 mg
Methocel K100LV	9,0 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	300 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga cele predzaprte kapsule: Surelease:HPMC E6 70:30	7,358 mg/cm ²

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel K100LV in magnezijev stearat smo homogeno zmešali in tabletirali v tabletke z maso 300 mg.

Učinkovino, Methocel K100LV, Avicel in magnezijev stearat smo zmešali, da smo dobili homogeno zmes.

HPMC E6 smo raztoplili v vodi 45 minut in Surelease suspendirali v raztopini HPMC ob stalnem mešanju 10 minut, da smo dobili 10% suspenzijo. Suspenzijo smo razprševali na predzaprte HPMC kapsule v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 40 °C, da smo dobili ustrezni nanos obloge.

Obložene kapsule smo odprli, napolnili zmes in tabletko in zaprli z obloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 500/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: fosfatni pufer pH 4,5; kapsula plava 5 ur, lebdi 5,5 ur

Primer 8

granulat	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg

Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata tableta	560 mg
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	180 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: Surelease:HPMC E6 60:40	6,510 mg/cm ²
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel, Avicel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletke z maso 180 mg.

HPMC E6 smo raztapljali v vodi 45 minut in Surelease suspendirali v raztopini HPMC ob stalnem mešanju 10 minut, da smo dobili 10% suspenzijo. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 40 °C, da smo dobili ustrezni nanos oblage.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 500/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 3 ure, lebdi 4 ure

medij: fosfatni pufer pH 4,5; kapsula plava 2 uri, lebdi 3 ure

Primer 9:

granulat	
----------	--

Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	560 mg
tableta	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	180 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule:	6,879 mg/cm ²
Surelease:HPMC E6 70:30	
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel, Avicel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletke z maso 180 mg.

HPMC E6 smo raztoplili v vodi 45 minut in Surelease suspendirali v raztopini HPMC ob stalnem mešanju 10 minut, da smo dobili 10% suspenzijo. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 40 °C, da smo dobili ustrezni nanos oblage.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 500/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: 0,001 M HCl; kapsula plava 2 ure, lebdi 5 ur

medij: fosfatni pufer pH 4,5; kapsula plava 4,5 ur, lebdi 5 ur

Primer 10:

granulat	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa granulata	560 mg
tabletka	
Učinkovina	80,0 mg
Methocel K100LV	9,5 mg
Avicel PH102	9,5 mg
Mg stearat	1,0mg
Skupaj masa tabletke	180 mg
kapsula: HPMC vel. 00	
obloga telesa kapsule: EC:HPC 60:40	6,500 mg/cm ²
Etilceluloza	15,240mg
Hidroksipropilceluloza	10,160mg
Trietilcitrat	2,298mg
Titanov dioksid	7,756mg
Smukec	2,546mg
Etanol	384,222mg
kapica kapsule neobložena	

Postopek izdelave:

Učinkovino, Methocel, Avicel in magnezijev stearat smo homogeno zmešali. Del granulata smo tabletirali v tabletke z maso 180 mg.

Hidroksipropilcelulozo, etilcelulozo in trietilcitrat smo raztopili v etanolu in raztopino dodali k suspenziji titanovega dioksida in smukca v etanolu ter suspenzijo homogenizirali. Suspenzijo smo razprševali na telesa HPMC kapsul v perforiranem bobnu za oblaganje pri temperaturi 30 °C, da smo dobili ustrezen nanos oblage.

V obložena telesa kapsul smo napolnili granulat in tabletko in zaprli z neobloženo kapico kapsule.

Test plavanja:

Kapsulo smo položili na medij za testiranje plavanja pri temp. 37°C, mešali z magnetnim mešalom 50o/min in opazovali čas plavanja kapsule.

medij: fosfatni pufer pH 4,5; kapsula plava 4 ure, lebdi 5 ur

Patentni zahtevki

1. Farmacevtska oblika s prirejenim sproščanjem učinkovine v obliki plavajoče kapsule, ki obsega:
 - obloženo telo kapsule
 - obloženo ali neobloženo kapico kapsule
 - vsaj eno tableto
 - granulat
2. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da tableta in granulat vsebuje zdravilno učinkovino.
3. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je zdravilna učinkovina izbrana izmed učinkovin, ki imajo absorpcijsko okno v želodcu in/ali zgornjem delu gastrointestinalnega trakta.
4. Farmacevtska oblika po zahtevku 1 in 3, označena s tem, da je zdravilna učinkovina izbrana izmed učinkovin iz skupin: antihipertenzivi, peptidomimetične učinkovine, antiulkusne učinkovine, analgetiki, antipsihotiki, antidepresivi, antiepileptiki, citostatiki, antimigreniki, protivirusne učinkovine, antibiotiki, antinflamatorne učinkovine, sedativi, antidiabetiki, antihistaminiki, vitamini, bronchodilatorji, diuretiki, hipolipemiki, učinkovine za zdravljenje debelosti.
5. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da sta telo in kapica v osnovi iz polimernih materialov.
6. Farmacevtska oblika po zahtevku 1 in 5, označena s tem, da sta telo in kapica v osnovi iz hidroksipropilmetylceluloze.

7. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule obloženo z oblogo, ki je netopna v kislem.
8. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule oboženo z oblogo, ki je netopna neodvisno od pH.
9. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule obloženo z oblogo, ki je slabo topna v kislem.
10. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule obloženo z oblogo, ki je slabo topna neodvisno od pH.
11. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule obloženo z oblogo, ki je kombinacija netopnih in topnih polimerov.
12. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je kapica kapsule obložena z oblogo, ki je bolj topna od oblage, s katero je obloženo telo kapsule.
13. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je kapica kapsule obloženo z oblogo, ki je kombinacija netopnih in topnih polimerov.
14. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da sta telo in kapica kapsule obloženi z enako oblogo.
15. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da sta telo in kapica kapsule obloženi z različno oblogo.

16. Farmacevtska oblika po zahtevku 14 in 15, označena s tem, da je debelina obloge na telesu enaka debelini obloge kapice.
17. Farmacevtska oblika po zahtevku 14 in 15, označena s tem, da sta debelini obloge na telesu in kapici kapsule različni.
18. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da obloga telesa kapsule vsebuje kopolimere akrilne in metakrilne kisline.
19. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da obloga telesa kapsule vsebuje kombinacijo etilceluloze in hidroksipropilmethylceluloze.
20. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da obloga telesa kapsule vsebuje kombinacijo etilceluloze in hidroksipropilmethylceluloze.
21. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je telo kapsule obloženo, kapica kapsule pa neobložena.
22. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da granulat vsebuje vsaj eno lipofilno ali hidrofilno snov, ki nadzoruje sproščanje zdravilne učinkovine.
23. Farmacevtska oblika po zahtevku 1 in 22, označena s tem, da granulat vsebuje hidroksipropilmethylcelulozo.
24. Farmacevtska oblika po zahtevku 1 , označena s tem, da granulat vsebuje polnila, veziva, razgrajevala, drsila in maziva.
25. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da je sestava tablete enaka sestavi granulata.

26. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da sta sestavi tablete in granulata različni.
27. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da tableta vsebuje vsaj eno lipofilno ali hidrofilno snov, ki nadzoruje sproščanje zdravilne učinkovine.
28. Farmacevtska oblika po zahtevku 1 in 27, označena s tem, da tableta vsebuje hidroksipropilmetylcelulozo.
29. Farmacevtska oblika po zahtevku 1 , označena s tem, da tableta vsebuje polnila, veziva, razgrajevala, drsila in maziva.
30. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da tableta ne vsebuje zdravilne učinkovine.
31. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, označena s tem, da vsebuje dve ali več tablet.
32. Farmacevtska oblika po zahtevku 31, označena s tem, da je sestava tablet različna.
33. Farmacevtska oblika po zahtevku 31, označena s tem, da tablete vsebujejo različne učinkovine.

POVZETEK

Izum se nanaša na novo plavajočo farmacevtsko obliko s priejenim sproščanjem zdravilne učinkovine, ki jo sestavljajo obloženo telo kapsule, obložena ali neobložena kapica, tableta in granulat, ki vsebuje zdravilno učinkovino.